

Preiß Dornoff Hagmann Schmieder

Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie

12. Auflage

Mit Beiträgen von:

M. Bellag, M. Blatt-Bordewig, M. Clemens,
L. Disler, W. Dornoff, G. Folprecht, E.-M. Freilag,
S. Frick, B. Glass, F.-G. Hagmann, V. Hammann,
M. Haupt, F. Hertel, G. Hübner, G. Jacobs,
C.-H. Koehne, I. Krämer, H. Link, A. Matzdorf,
K.-J. Neis, D. Neisius, J. Preiß, J.C. Preiß,
H.J. Schäfers, A. Schmieder, S. Siemer, B. Thill,
L. Trümper, D. Ukena, M. Uppenkamp, H. Voigt,
J. Voigt



W. Zuckschwerdt Verlag GmbH
München · Wien · New York

Onkologie 2004/05

 **ribosepharm**
Das Menschenmögliche tun.

BEST AVAILABLE COPY

10/691528



Chemotherapie

Einführung

Eine Tumorzelle unterscheidet sich von den normalen Zellen in unterschiedlicher Weise: Aktivierung von Protoonkogenen (Anstieg der Aktivität von positiven Wachstumsstimulatoren), Verlust von Suppressor-Genen (Abfall der Aktivität von negativ wirkenden Wachstumsstimulatoren) oder einer Veränderung im Weg zum programmierten Zelltod (Apoptose). In verschiedenen Tumoren sind Teile dieser Mechanismen in unterschiedlicher Weise gestört. Während eine Imbalance im Regulationsmechanismus bei einer normalen Zelle autotonalisch zur Apoptose führt, ist dies bei Tumorzellen nicht der Fall. Fast alle Zytostatika greifen hier ein und induzieren eine Apoptose der Tumorzelle. Die molekularbiologische Forschung hat diese Regulationsmechanismen zum Teil aufgeklärt, viele genetische Veränderungen sind bekannt. Das Medikament Imatinib (ST1571, Glivec) ist ein erster Schritt, weitere Modulatoren und Inhibitoren der Signaltransduktion (Gefitinib, Erlotinib) und spezifische Antikörper (Rituximab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Cetuximab, Bevacizumab) treten in der Gruppe der nicht klassisch zytotoxisch wirkenden Substanzen hinzu.

Für die „klassischen“ Zytostatika ist die Kenntnis des Eingreifens der Zytostatika in Stoffwechselvorgänge im Zellzyklus, hier besonders in die DNS-Synthese und -Replikation, notwendig.

Zellzyklusphasen

- G1: DNS-Synthese → Protein- und Nukleotidsynthese
- S: DNS-Synthese → Verdopplung der DNS-Helix
- G2: Intervall zwischen Verdopplung und Mitose → Synthese der Zellstrukturen
- M: Ausbildung der Mitosespindel → Zellteilung
- G0: (inkonstant) Ruhephase

Nur Zellen, die sich in einer aktiven Replikationsphase (G1 bis M) befinden, sind einer Chemotherapie gegenüber empfindlich. Es muss Ziel aller Maßnahmen sein, durch repetitive Gabe der Therapie den überwiegenden Tumoranteil außerhalb der „ruhenden“ Phase zu treffen.

Tumorstadium und Angriffspunkte

Die Geschwindigkeit des Tumorstadiums ergibt sich aus der Zahl der Zellen in der S-Phase, dem Mitoseindex, der Wachstumsfraktion (= alle am Zyklus teilnehmenden Zellen) abzüglich der Absterberate und der Zellzykluszeit.

Die Kinetik und Dosis-Wirkungs-Beziehung der Zytostatika machen es erforderlich, für jede Substanz die optimale Applikationsform (Einwirkzeit, Spitzenspiegel, Verteilung in den verschiedenen Kompartimenten) und Dosierung (Relation Wirkung/Nebenwirkung) zu ermitteln. Die relative Selektivität der Zytostatikatherapie, die in der Bilanz eine überwiegende Schädigung des Tumorgewebes zum Ziel hat, wird durch Kombination verschiedener Substanzen erreicht (Fokussierung des Effektes, gegenseitige Potenzierung, Steuerung der Nebenwirkung) und ist durch die erhöhte Empfindlichkeit des Tumorgewebes gegenüber den zellschädigenden Einflüssen bedingt.

Mechanismus der Tumorzidie

Verschiedene Zytostatika induzieren unterschiedliche Wege zur Apoptose, zum Teil ü Liganden auf der Tumorzelloberfläche (FAS-Liganden), über Inhibition des antiapoptotischen Proteins bcl-2, Aktivierung von p53 oder anderer in der Proliferationskaskade eingreifende Gene (myc, ras, mek u.a.).

Resistenz gegenüber Chemotherapeutika

Eine Resistenz besteht temporär, wenn die Tumorzelle sich in der wenig stoffwechselaktiven G0-Phase befindet. Eine primäre und dauerhafte Resistenz gegen ein Zytostatikum liegt in ca. einer von 10^6 - 10^7 Zellen vor, entwickelt sich aber unter dem Selektionsdruck nach Exposition fort. Diese Resistenzmechanismen umfassen neben dem Apoptosemechanismus (bcl-2-Aktivierung, p53-Deletion) auch die Amplifikation einer Mutation oder Verlust der Zielstruktur (Enzyme bzw. DNS-Konformationsändernde Proteine) oder die Entwicklung von Mechanismen, die als Transmembranpumpen zu einem raschen extrazellulären Ausscheidung der aufgenommenen Zytostatika führen (gp1 mdr).

Anwendungsprinzipien

Der kombinierte Einsatz und die möglichst effektive Dosis können die Resistenzentwicklung verzögern. Für eine Chemotherapie gelten daher folgende allgemeine Prinzipien:

Forderungen zum optimalen Design einer Chemotherapie

- Beginn bei kleinen Tumorzellzahlen (geringe primäre Resistenz)
- Kombination verschiedener Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (Resistenzverzögerung) und unterschiedlichen Nebenwirkungen (Dosissteigerung)
- Hohe Dosisdichte (geringer Zeitraum zur Expansion der resistenten Klone) und hohe Dosisintensität (regelmäßige Dosis/Wirkungsbeziehung)

Nebenwirkungen

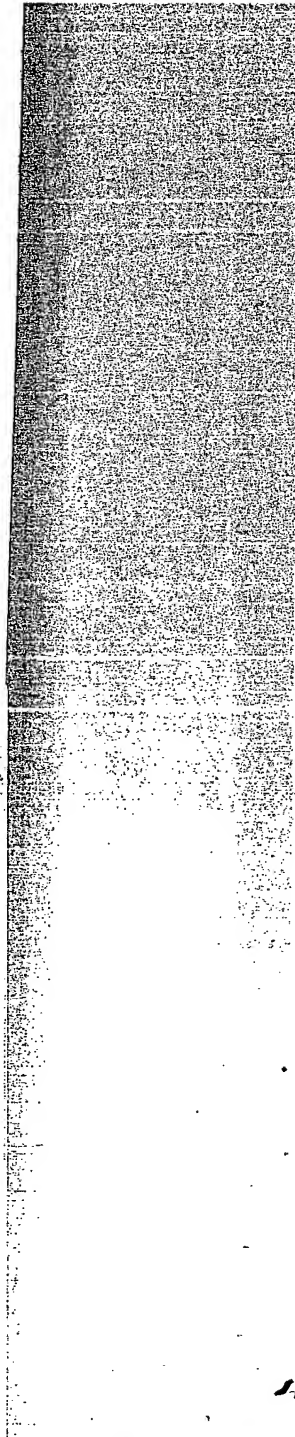
Es ist zu unterscheiden zwischen Kurz- und Langzeiteffekten. Erstere haben einen Einfluss bei der palliativen Therapie, weil sie die Lebensqualität bei begrenzter Lebenserwartung negativ beeinflussen. Langzeiteffekte umfassen - die meisten Zytostatika sind teratogen, mutagen und kanzerogen - sind bei der kurativen Therapie zu vermeiden.

Die akuten Nebenwirkungen umfassen die Schädigung sämtlicher schnell wachsenden Gewebe wie Haar, Knochenmark, Mukosa, Gonaden sowie zusätzliche substanzabhängige organspezifische Erscheinungsbilder (Tubulin-Gifte/Nervensystem, Platinoderivate Nierentubuli, Anthrazykline/Herzmuskel usw.).

Die wichtigsten Spätfolgen liegen in der Induktion einer sekundären Leukämie oder Myelodysplasie (ca. 5-10 Jahre). Diese werden insbesondere nach Alkylantien, Platinoderivaten und Interkalatoren beobachtet. Wesentlich später (15-25 Jahre) treten Zweitmalignomen auf, insbesondere bei kombinierter Radio-/Chemotherapie (N Hodgkin-Therapie der 70er-Jahre). Gefährlich wird die Situation bei zusätzlicher Nox (Nikotinkonsum).

Klassifikation

Eine detaillierte Zusammenstellung der in der Tumorthherapie eingesetzten Medikamente findet sich im speziellen Teil; hier ist nur eine grobe Einteilung nach dem Wirkmechanismus aufgeführt:



Zytostatika

- Alkylantien: Kopplung von reaktiven Alkylgruppen an die DNS, Vernetzung der DNS (Oxaphosphorine, Platin-, Stickstoffosterivate, Melphalan, Nitrosourostoff)
- Interkalatoren: Anlagerung an die DNS, Konformitätsänderung und Hemmung der DNS- und RNS-Synthese (Antibiotika)
- Antimetaboliten und Enzymhemmer: Kompetitive Verdrängung einer natürlichen Base, Hemmung von Enzymen des DNS-Stoffwechsels (Dihydrofolatreduktase, Ribonukleotidase, Topoisomerase)
- Mitosegifte: Störung der Struktur der Mikrotubuli und Mitosespindeln (Vinkaalkaloide, Taxane)

Hormone

Einige geschlechtsspezifische Gewebe haben eine hormonabhängige Wachstumsdynamik. Diese Eigenschaft ist häufig auch bei daraus entstandenen Tumoren zu beobachten. Daraus ergeben sich folgende therapeutische Ansatzpunkte:

- Blockade der Hormonrezeptoren auf der Tumorzelloberfläche durch „Antihormone“
- Gabe kontrasexueller Hormone
- Hormonentzug (Kastration - medikamentös (GnRH-Agonisten) oder operativ)

Antikörper

Gegen verschiedene spezifische Strukturen auf der Oberfläche von Tumor- und Lymphom-/Leukämiezellen wurden monoklonale Antikörper entwickelt. Durch molekularbiologische „Humanisierung“ der AK konnten sie für den repetitiven Einsatz zugänglich gemacht werden. Eine optimale Voraussetzung wäre a) die hohe Konzentration der Antigene auf der Zelloberfläche möglichst aller Tumorzellen und b) das Fehlen der AG auf der normalen Zelle. Neben der immunologisch vermittelten Tumorerstörung (Komplementaktivierung; Aktivierung zytotoxischer Zellen) tritt die Modulation von Wachstumssignalen (HER-2/neu, EGF, VEGF) in den Vordergrund.

Signaltransduktionshemmer

Substanzen, die zentrale intrazelluläre Kommunikationswege (Wachstumssignale) gezielt blockieren (z.B. Tyrosinkinaseinhibition) und zur Apoptose der Tumorzelle führen.

Angiogenesehemmer

Tumoren senden Angiogenesefaktoren aus, die über Rezeptoren an den Gefäßen eine Neo-Angiogenese in den Tumor hervorrufen und die Ernährung des Tumors sichern. Durch Blockade der löslichen Faktoren oder der Rezeptoren kann die Neoangiogenese gehemmt werden.

Trotz vielversprechender tierexperimenteller Daten konnte noch keine überzeugende Anwendung in der klinischen Therapie gefunden werden. Die hier im Zusammenhang häufig erwähnte Substanz Thalidomid (Contergan) wirkt nachweislich beim Plasmozytom, doch hier eher über Veränderungen im „microenvironment“ des Knochenmarks als über eine Hemmung der Neo-Angiogenese. Der monoklonale Antikörper (s.o.) Bevacizumab (Avastin) ist gegen den VEGF-Rezeptor gerichtet und konnte in einer randomisierten Studie zur palliativen Therapie kolorektaler Karzinome die Ansprechrate gegenüber einer alleinigen Chemotherapie (ILF) verbessern: 45% vs 35% (Hurwitz H et al: Proc. ASCO 2003: #3646).

Immuntherapie

Unter dem Begriff verbergen sich sehr unterschiedliche, zum Teil wissenschaftlich unsere Therapieverfahren und zum großen Teil unbewiesene und/oder unwirksame Therapien, die häufig unter der Indikation „Zusatztherapie“ angewendet werden. / führt werden hier nur die wissenschaftlich anerkannten Formen der Immuntherapie

Aktive Immuntherapie

- I Unspezifische Stimulation mit Interferon und/oder Interleukin-2 (Melanom, Hyphom). Über Freisetzung von Mediatoren (IL-6 etc.) oder direkt werden Entzündungsreaktionen induziert, die auch gegen bestimmte Tumorzellen gerichtet sein können
- II Spezifische Immunisierung durch Impfung mit autologen oder allogenen Tumor und/oder daraus gewonnenen Präparationen sowie Oligopeptiden, die zusammen mit potentiell antigenpräsentierenden Zellen (dendritische Z.) appliziert werden (resultiert in einer T-Zell-Antwort). Diese Methode wird häufig außerhalb von Studien angetestet ohne dass der Wert dieser teuren Therapie ausreichend bewiesen wurde.

Passive Immuntherapie

- I Gabe von Tumorzell-zerstörenden Lymphozyten, die in vivo oder in vitro expandiert wurden (LAK - Lymphokin aktivierende Killerzellen; TIL - Tumor infiltrierende Lymphozyten). Diese Methode ist praktisch aufgegeben.

Genherapie

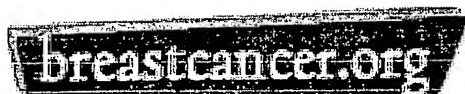
Bislang experimentell eingesetzt:

- Transfektion von Tumorzellen mit immunstimulierenden Faktoren wie IL-2, GM-CSF
 - Einführung von Suizidgenen (Thymidinkinase)
 - Veränderung der Onkogene (Injektion von p53)
 - Einführen von Genen in gesunde KM-Zellen, die diese Zellen gegen eine zytostatische Therapie resistent werden lassen
- Der Weg bis zum klinischen Einsatz ist noch weit.

Literatur

Svanilen C: Cell cycles targeted therapies. Lancet Oncol 2004; 5: 27-36

10/69/528



A nonprofit organization for
breast cancer education

Hormonal Therapy

Hormonal therapy is a form of systemic treatment for breast cancer. The goal is to protect your whole body from breast cancer cells that may have escaped the original tumor. In hormonal therapy, drugs are used to block the effects of hormones (such as estrogen and progesterone) that have the potential to promote the growth of breast cancer.

Tamoxifen is the best-known anti-estrogen therapy for fighting and preventing breast cancer. However, other treatments are available that you may have to make decisions about.

In this section you can read about recent **research studies on tamoxifen**, **aromatase inhibitors**, **ERDs (estrogen receptor downregulators)**, and dealing with **hormonal therapy side effects**.

You can also learn about **how hormonal therapies work**, what the different types are, and which types might be right for YOU.

The medical experts for **Hormonal Therapy** are:

- Francene M. Fleegler, M.D., medical oncologist/hematologist, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, PA

breastcancer.org Info

Keep in mind that hormonal (anti-estrogen) therapy is completely different from hormone replacement therapy (HRT), which many women take during or following menopause. HRT is not a breast cancer treatment, and once you have a breast cancer diagnosis, HRT is considered relatively unsafe.

Words on this page



- **systemic**
- **tumor**
- **hormonal therapy**
- **hormones**
- **estrogen**
- **progesterone**
- **tamoxifen**
- **aromatase inhibitors**
- **ERDs**

- Sandra F. Schnall, M.D., medical oncologist/hematologist, Thomas Jefferson University Health System, Philadelphia, PA
- Marisa Weiss, M.D., breast radiation oncologist, Thomas Jefferson University Health System, Philadelphia, PA
- Lisa Weissmann, M.D., medical oncologist/hematologist, Harvard University Health System, Cambridge, MA

These experts are members of the **breastcancer.org Professional Advisory Board**, including over 50 medical experts in breast cancer-related fields.

breastcancer.org
111 Forrest Avenue 1R
Narberth, PA 19072



A nonprofit organization for
breast cancer education

How Hormone Therapies Work

For breast cancers with hormone receptors, cell growth can be "turned on" by estrogen. This is why one way to stop or slow down the cancer growth is to stop this estrogen effect. So far, researchers have come up with three different ways to control—at least to some extent—the growth of hormone-receptor-positive breast cancer cells:

1. **Blocking the receptors:** One way to stop or slow down cancer cell overgrowth is to block the hormone receptors so the growth signals can't get through to the cells. That's what SERMs like **tamoxifen** (brand name: Nolvadex) do. Faslodex (brand name: fulvestrant), an **ERD**, also does this, in addition to breaking down the receptors.

2. **Lowering hormone levels:** The hormone estrogen delivers the growth signals to the hormone receptors. If there is less estrogen in the body, the hormone receptors receive fewer growth signals, and the cancer overgrowth can be stopped or controlled.

Expert Answers:

Alternatives to Tamoxifen

Research News:

Zometa Helps Keep Bones Strong in

Pre-Menopausal Women
Receiving Hormonal
Therapy

Words on this page



- SERMs [selective estrogen receptor modulators]
- ERDs [estrogen receptor down-regulators]
- oophorectomy
- Aromatase inhibitors
- hormone receptor

For post-menopausal women, that's what aromatase inhibitors like **Arimidex** (chemical name: anastrozole) do. Aromatase inhibitors work only for post-menopausal women because they lower the amount of estrogen produced OUTSIDE the ovaries. Before menopause, the ovaries produce most of a woman's estrogen, so reducing estrogen from other sources has little or no effect.

For pre-menopausal women, ovary removal (oophorectomy) or turning off the ovaries with Zoladex (chemical name: goserelin acetate) may be considered. In some cases, radiation of the ovaries can be used to turn off their production of estrogen.

3. **Eliminating receptors:** Another way to get the growth of cancer cells under control is to reduce the number of receptors available to receive growth signals. That's what an **ERD** like Faslodex does. ERDs attach to the receptors and destroy them so that they can't receive any more growth messages. Without these messages, the tumor overgrowth slows down or stops.

ERDs lower the effects of estrogen on cancer cells. But ERDs are different from the SERM type of hormonal treatments, like tamoxifen, in an important way. Tamoxifen and other SERMs block estrogen receptors in the breasts, but can act like weak estrogens in other parts of the body. ERDs have no weak estrogen effects on other parts of the body. This means they are less likely

Related Areas:

Learn how to **stay on track with hormonal therapy** treatment, and **why it's so important** to stick with it.

to cause menopause-like side effects, including hot flashes and vaginal dryness.

breastcancer.org
111 Forrest Avenue 1R
Narberth, PA 19072

10/69/528



Cancer Facts

[NCI Home](#)
[CIS Home](#)
[Dictionary](#)

Date reviewed: 05/13/2002

Tamoxifen: Questions and Answers

1. What is tamoxifen?

Tamoxifen (Nolvadex®) is a medication in pill form that interferes with the activity of estrogen (a hormone). Tamoxifen has been used for more than 20 years to treat patients with advanced breast cancer. It is used as adjuvant, or additional, therapy following primary treatment for early stage breast cancer. In women at high risk of developing breast cancer, tamoxifen reduces the chance of developing the disease. Tamoxifen continues to be studied for the prevention of breast cancer. It is also being studied in the treatment of several other types of cancer. It is important to note that tamoxifen is also used to treat men with breast cancer.

2. How does tamoxifen work on breast cancer?

Estrogen promotes the growth of breast cancer cells. Tamoxifen works against the effects of estrogen on these cells. It is often called an "anti-estrogen." As a treatment for breast cancer, the drug slows or stops the growth of cancer cells that are present in the body. As adjuvant therapy, tamoxifen helps prevent the original breast cancer from returning and also helps prevent the development of new cancers in the other breast.

3. Are there other beneficial effects of tamoxifen?

While tamoxifen acts *against* the effects of estrogen in breast tissue, it acts *like* estrogen in other tissue. This means that women who take tamoxifen may derive many of the beneficial effects of menopausal estrogen replacement therapy, such as lower blood cholesterol and slower bone loss (osteoporosis).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.